

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
6 May 2004 (06.05.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/037211 A3

(51) International Patent Classification: A61K 31/337, C07D 305/14

(21) International Application Number:
PCT/US2003/034083

(22) International Filing Date: 24 October 2003 (24.10.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/421,405 25 October 2002 (25.10.2002) US

(71) Applicant (for all designated States except US): BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY [US/US]; P.O. Box 4000, Route 206 and Provinceline Road, Princeton, NJ 08543-4000 (US).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): COMEZOGU, S., Nilgun [US/US]; 132 Providence Blvd., Kendall Park, NJ 08824 (US).

(74) Agents: PEIST, Kenneth et al.; Bristol-Myers Squibb Company, P.O. Box 4000, Princeton, NJ 08543-4000 (US).

(81) Designated States (national): AE, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

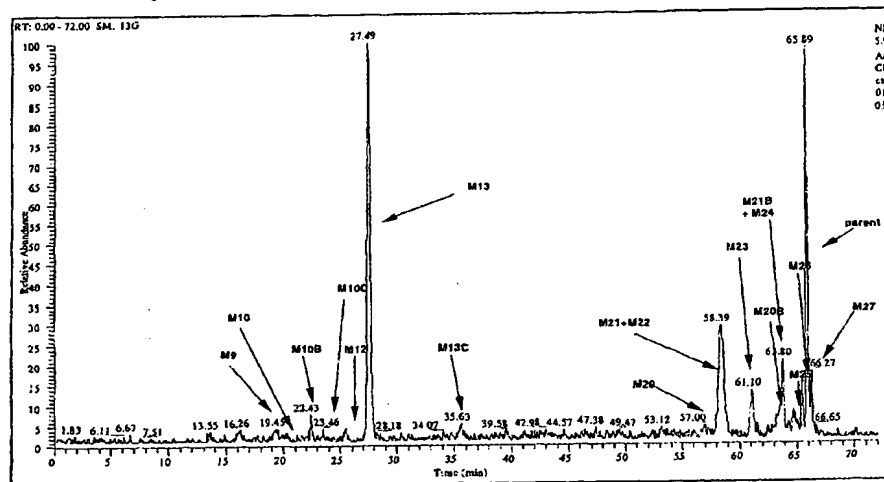
Declarations under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW. ARIPO

[Continued on next page]

(54) Title: TAXANE METABOLITES

Radiochromatogram of [¹⁴C]Compound 1 after 1-hr Incubation with Human Liver Microsomes



(57) Abstract: This invention relates to compounds that are metabolites of 3'-tert-butyl-3'-N-tert-butyloxycarbonyl-4-deacetyl-3'-dephenyl-3'-N-debenzoyl-4-O-methoxycarbonyl-paclitaxel. The compounds of the invention are useful as therapeutic agents.



patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii)) for all designations

Published:

- with international search report

- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(88) Date of publication of the international search report:
16 September 2004

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US03/34083

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(7) : A61K 31/337 ; C07D 305/14

US CL : 514/449; 549/510, 511

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
U.S. : 514/449; 549/510, 511

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
WEST text search

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5,973,160 A (POSS et al.) 26 October 1999, compound (IX) in column 14, compound (IV)' in column 20.	1-12
Y	US 6,248,908 B1 (KANT) 19 June 2001, compound (I) in column 1, compound 21 in column 8.	1-12

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "B" earlier application or patent published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 March 2004 (22.03.2004)

Date of mailing of the international search report

23 JUL 2004

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. (703) 305-3230

Authorized officer

Ba K. Trinh

Telephone No. (571)272-0600



An das Europäische Patentamt

To the European Patent Office

A l'Office européen des brevets 1

EPO - Munich
88**Eintritt in die
europäische Phase
(EPA als Bestimmungsamt
oder ausgewähltes Amt)****Entry into the
European phase
(EPO as designated or
elected Office)**

19. April 2005

**Entrée dans la
phase européenne
(l'OEB agissant en qualité
d'office désigné ou élu)**

Europäische Anmeldenummer oder, falls nicht bekannt, PCT-Aktenzeichen oder PCT-Veröffentlichungsnummer	European application number, or, if not known, PCT application or publication number	Numéro de dépôt de la demande de brevet européen ou, à défaut, numéro de dépôt PCT ou de publication PCT
03 77 9320.5	PCT/US03/34083	
Zeichen des Anmelders oder Vertreters (max. 15 Positionen)	Applicant's or representative's reference (max. 15 spaces)	Référence du demandeur ou du mandataire (15 caractères ou espaces au maximum)
L1581 EP		
<input checked="" type="checkbox"/> 1. Anmelder Die Angaben über den (die) Anmelder sind in der internationalen Veröffentlichung enthalten oder vom Internationalen Büro nach der internationalen Veröffentlichung vermerkt worden.	1. Applicant Indications concerning the applicant(s) are contained in the international publication or recorded by the International Bureau after the international publication.	1. Demandeur Les indications concernant le(s) demandeur(s) figurent dans la publication internationale ou ont été enregistrées par le Bureau international après la publication internationale.
<input type="checkbox"/> Änderungen, die das Internationale Büro noch nicht vermerkt hat, sind auf einem Zusatzblatt angegeben. Zustellanschrift (siehe Merkblatt II, 1)	Changes which have not yet been recorded by the International Bureau are set out on an additional sheet. Address for correspondence (see Notes II, 1)	Les changements qui n'ont pas encore été enregistrés par le Bureau international sont indiqués sur une feuille additionnelle. Adresse pour la correspondance (voir notice II, 1)
2. Vertreter Name (Nur einen Vertreter angeben, der in das europäische Patentregister eingetragen und an den zugestellt wird) Geschäftsanschrift Telefon Telefax Telex	2. Representative Name (Name only one representative who will be listed in the Register of European Patents and to whom notification will be made) VOSSIUS & PARTNER (No. 31) Address of place of business Siebertstr. 4 81675 München Telephone +49 89 41 30 40 Fax Telex +49 89 41 30 41 11	2. Mandataire Nom (N'indiquer qu'un seul mandataire, qui sera inscrit au Registre européen des brevets et auquel signification sera faite) Adresse professionnelle Téléphone Téléfax Télex
<input type="checkbox"/> Weitere(r) Vertreter auf Zusatzblatt	Additional representative(s) on additional sheet	Autre(s) mandataire(s) sur une feuille additionnelle
3. Vollmacht <input type="checkbox"/> Einzelvollmacht ist beigefügt. <input type="checkbox"/> Allgemeine Vollmacht ist registriert unter Nummer: <input type="checkbox"/> Allgemeine Vollmacht ist eingereicht, aber noch nicht registriert. <input type="checkbox"/> Die beim EPA als PCT-Anmeldeamt eingereichte Vollmacht schließt ausdrücklich die europäische Phase ein.	3. Authorisation Individual authorisation is attached. General authorisation has been registered under No: A general authorisation has been filed, but not yet registered. The authorisation filed with the EPO as PCT receiving Office expressly includes the European phase.	3. Pouvoir Un pouvoir spécial est joint. Un pouvoir général a été enregistré sous le n° : Un pouvoir général a été déposé, mais n'est pas encore enregistré. Le pouvoir général déposé à l'OEB agissant en qualité d'office récepteur au titre du PCT s'applique expressément à la phase européenne.

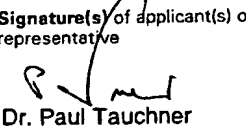
<p><input checked="" type="checkbox"/> 4. Prüfungsantrag Hiermit wird die Prüfung der Anmeldung gemäß Art. 94 EPU beantragt. Die Prüfungsgebühr wird (wurde) entrichtet.</p> <p>Prüfungsantrag in einer zugelassenen Nichtamtssprache (siehe Merkblatt III, 5.2) :</p>	<p>4. Request for examination Examination of the application under Art. 94 EPC is hereby requested. The examination fee is being (has been, will be) paid.</p> <p>Request for examination in an admissible non-EPO language (see Notes III, 5.2) :</p>	<p>4. Requête en examen Il est demandé que soit examinée la demande de brevet conformément à l'art. 94 CBE. Il est (a été, sera) procédé au paiement de la taxe d'examen.</p> <p>Requête en examen dans une langue non officielle autorisée (voir notice III, 5.2) :</p>
<p><input checked="" type="checkbox"/> 5. Abschriften Zusätzliche Abschrift(en) der im ergänzenden europäischen Recherchenbericht angeführten Schriftstücke wird (werden) beantragt.</p> <p>Anzahl der zusätzlichen Sätze von Abschriften</p>	<p>5. Copies Additional copy (copies) of the documents cited in the supplementary European search report is (are) requested.</p> <p>Number of additional sets of copies</p> <p>1</p>	<p>5. Copies Prière de fournir une ou plusieurs copies supplémentaires des documents cités dans le rapport complémentaire de recherche européenne.</p> <p>Nombre de jeux supplémentaires de copies</p>
<p>6. Für das Verfahren vor dem EPA bestimmte Unterlagen</p> <p>6.1 Dem Verfahren vor dem EPA als Bestimmungsamt (PCT II) sind folgende Unterlagen zugrunde zu legen:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> die vom Internationalen Büro veröffentlichten Anmeldungsunterlagen (mit allen Ansprüchen, Beschreibung und Zeichnungen), gegebenenfalls mit den geänderten Ansprüchen nach Art. 19 PCT</p> <p><input type="checkbox"/> soweit sie nicht ersetzt werden durch die beigefügten Änderungen.</p> <p><i>Falls nötig, sind Klarstellungen auf einem Zusatzblatt einzureichen!</i></p> <p>6.2 Dem Verfahren vor dem EPA als ausgewähltem Amt (PCT II) sind folgende Unterlagen zugrunde zu legen:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> die dem internationalen vorläufigen Prüfungsbericht zugrunde gelegten Unterlagen, einschließlich seiner eventuellen Anlagen (Solche Anlagen müssen immer beigefügt werden)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> soweit sie nicht ersetzt werden durch die beigefügten Änderungen.</p> <p><i>Falls nötig, sind Klarstellungen auf einem Zusatzblatt einzureichen!</i></p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Sind dem EPA als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde Versuchsberichte zugegangen, dürfen diese dem Verfahren vor dem EPA zugrunde gelegt werden.</p>	<p>6. Documents intended for proceedings before the EPO</p> <p>6.1 Proceedings before the EPO as designated Office (PCT II) are to be based on the following documents:</p> <p>the application documents published by the International Bureau (with all claims, description and drawings), where applicable with amended claims under Art. 19 PCT</p> <p>unless replaced by the amendments enclosed.</p> <p><i>Where necessary, clarifications must be submitted on a separate sheet!</i></p> <p>6.2 Proceedings before the EPO as elected Office (PCT II) are to be based on the following documents:</p> <p>the documents on which the international preliminary examination report is based, including its possible annexes (Such annexes must always be filed)</p> <p>unless replaced by the amendments enclosed.</p> <p><i>Where necessary, clarifications must be submitted on a separate sheet!</i></p> <p>If the EPO as International Preliminary Examining Authority has received test reports, these may be used as the basis of proceedings before the EPO.</p>	<p>6. Pièces destinées à la procédure devant l'OEB</p> <p>6.1 La procédure devant l'OEB agissant en qualité d'office désigné (PCT II) doit se fonder sur les pièces suivantes :</p> <p>les pièces de la demande publiée par le Bureau international (avec toutes les revendications, la description et les dessins), éventuellement avec les revendications modifiées conformément à l'article 19 du PCT</p> <p>dans la mesure où elles ne sont pas remplacées par les modifications jointes.</p> <p><i>Le cas échéant, des explications doivent être jointes sur une feuille additionnelle!</i></p> <p>6.2 La procédure devant l'OEB agissant en qualité d'office élu (PCT II) doit se fonder sur les pièces suivantes :</p> <p>les pièces sur lesquelles se fonde le rapport d'examen préliminaire international, y compris ses annexes éventuelles (De telles annexes sont toujours à joindre)</p> <p>dans la mesure où elles ne sont pas remplacées par les modifications jointes.</p> <p><i>Le cas échéant, des explications doivent être jointes sur une feuille additionnelle!</i></p> <p>Si l'OEB, agissant en qualité d'administration chargée de l'examen préliminaire international, a reçu des rapports d'essais, ceux-ci peuvent constituer la base de la procédure devant l'OEB.</p>

<p>7. Übersetzungen Beigefügt sind die nachfolgend angekreuzten Übersetzungen in einer der Amtssprachen des EPA (Deutsch, Englisch, Französisch):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Im Verfahren vor dem EPA als Bestimmungsamt oder ausgewähltem Amt (PCT I + II): <input type="checkbox"/> Übersetzung der ursprünglich eingereichten internationalen Anmeldung (Beschreibung, Ansprüche, etwaige Textbestandteile in den Zeichnungen), der veröffentlichten Zusammenfassung, und etwaiger Angaben über biologisches Material nach Regel 13^{ter}.3 und 13^{ter}.4 PCT <input type="checkbox"/> Übersetzung der prioritätsbegründenden Anmeldung(en) <input type="checkbox"/> Es wird hiermit erklärt, daß die internationale Anmeldung in ihrer ursprünglich eingereichten Fassung eine vollständige Übersetzung der früheren Anmeldung ist (Regel 38(5) EPÜ) <input type="checkbox"/> Zusätzlich im Verfahren vor dem EPA als Bestimmungsamt (PCT I): <input type="checkbox"/> Übersetzung der nach Art. 19 PCT geänderten Ansprüche nebst Erklärung, falls diese dem Verfahren vor dem EPA zugrunde gelegt werden sollen (siehe Feld 6) <input type="checkbox"/> Zusätzlich im Verfahren vor dem EPA als ausgewähltem Amt (PCT II): <input type="checkbox"/> Übersetzung der Anlagen zum internationalen vorläufigen Prüfungsbericht 	<p>7. Translations Translations in one of the official languages of the EPO (English, French, German) are enclosed as crossed below:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> In proceedings before the EPO as designated or elected Office (PCT I + II): Translation of the international application (description, claims, any text in the drawings) as originally filed, of the abstract as published and of any indication under Rule 13^{ter}.3 and 13^{ter}.4 PCT regarding biological material Translation of the priority application(s) It is hereby declared that the international application as originally filed is a complete translation of the previous application (Rule 38(5) EPC) <input type="checkbox"/> In addition, in proceedings before the EPO as designated Office (PCT I): Translation of amended claims and any statement under Art. 19 PCT, if the claims as amended are to form the basis for the proceedings before the EPO (see Section 6) <input type="checkbox"/> In addition, in proceedings before the EPO as elected Office (PCT II): Translation of any annexes to the international preliminary examination report 	<p>7. Traductions Vous trouverez, ci-joint, les traductions cochées ci-après dans l'une des langues officielles de l'OEB (allemand, anglais, français) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Dans la procédure devant l'OEB agissant en qualité d'office désigné ou élu (PCT I + II): Traduction de la demande internationale telle que déposée initialement (description, revendications, textes figurant éventuellement dans les dessins), de l'abrégé publié, et de toutes indications visées aux règles 13^{ter}.3 et 13^{ter}.4 du PCT concernant le matériel biologique Traduction de la (des) demande(s) ouvrant le droit de priorité Il est déclaré par la présente que la demande internationale telle que déposée initialement est une traduction intégrale de la demande antérieure (règle 38(5) CBE) <input type="checkbox"/> De plus, dans la procédure devant l'OEB agissant en qualité d'office désigné (PCT I) : Traduction des revendications modifiées et de la déclaration faite conformément à l'article 19 du PCT, si la procédure devant l'OEB doit être fondée sur les revendications modifiées (voir la rubrique 6) <input type="checkbox"/> De plus, dans la procédure devant l'OEB agissant en qualité d'office élu (PCT II) : Traduction des annexes du rapport d'examen préliminaire international
<p><input type="checkbox"/> 8. Biologisches Material Die Erfindung bezieht sich auf bzw. verwendet biologisches Material, das nach Regel 28 EPÜ hinterlegt worden ist.</p> <p><input type="checkbox"/> Die Angaben nach Regel 28(1)c) EPÜ (falls noch nicht bekannt, die Hinterlegungsstelle und das (die) Bezugszeichen (Nummer, Symbole usw.) des Hinterlegers) sind in der internationalen Veröffentlichung oder in der gemäß Feld 7 eingereichten Übersetzung enthalten auf:</p> <p>Seite(n) / Zeile(n)</p> <p>Die Empfangsbescheinigung(en) der Hinterlegungsstelle</p> <p><input type="checkbox"/> ist (sind) beigefügt</p> <p><input type="checkbox"/> wird (werden) nachgereicht</p> <p><input type="checkbox"/> Verzicht auf die Verpflichtung des Antragstellers nach Regel 28(3) EPÜ auf gesondertem Schriftstück</p>	<p><input type="checkbox"/> 8. Biological material The invention relates to and/or uses biological material deposited under Rule 28 EPC.</p> <p>The particulars referred to in Rule 28(1)(c) EPC (if not yet known, the depository institution and the identification reference(s) (number, symbols etc.) of the depositor) are given in the international publication or in the translation submitted under Section 7 on:</p> <p>page(s) / line(s)</p> <p>The receipt(s) of deposit issued by the depository institution</p> <p>is (are) enclosed</p> <p>will be filed at a later date</p> <p>Waiver of the right to an undertaking from the requester pursuant to Rule 28(3) EPC attached.</p>	<p><input type="checkbox"/> 8. Matière biologique L'invention concerne et/ou utilise de la matière biologique, déposée conformément à la règle 28 CBE.</p> <p>Les indications visées à la règle 28(1)c) CBE (si non encore connues, l'autorité de dépôt et la (les) référence(s) d'identification (numéro ou symboles etc.) du déposant) figurent dans la publication internationale ou dans une traduction produite conformément à la rubrique 7 à la / aux:</p> <p>page(s) / ligne(s)</p> <p>Le(s) récépissé(s) de dépôt délivré(s) par l'autorité de dépôt</p> <p>est (sont) joint(s)</p> <p>sera (seront) produit(s) ultérieurement</p> <p>Renonciation, sur document distinct, à l'engagement du requérant au titre de la règle 28(3) CBE.</p>

<p>9. Nucleotid- und Aminosäuresequenzen Die nach Regeln 5.2 und 13^{ter} PCT sowie Regel 111(3) EPÜ erforderlichen Unterlagen liegen dem EPA bereits vor.</p> <p><input type="checkbox"/> Das schriftliche Sequenzprotokoll wird anliegend nachgereicht.</p> <p><input type="checkbox"/> Das Sequenzprotokoll geht nicht über den Inhalt der Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung hinaus.</p> <p><input type="checkbox"/> Der vorgeschriebene Datenträger ist beigelegt.</p> <p><input type="checkbox"/> Die auf dem Datenträger gespeicherte Information stimmt mit dem schriftlichen Sequenzprotokoll überein.</p>	<p>9. Nucleotide and amino acid sequences The items necessary in accordance with Rules 5.2 and 13^{ter} PCT and Rule 111(3) EPC have already been furnished to the EPO.</p> <p>The written sequence listing is furnished herewith.</p> <p>The sequence listing does not include matter which goes beyond the content of the application as filed.</p> <p>The prescribed data carrier is enclosed.</p> <p>The information recorded on the data carrier is identical to the written sequence listing.</p>	<p>9. Séquences de nucléotides et d'acides aminés Les pièces requises selon les règles 5.2 et 13^{ter} PCT et la règle 111(3) CBE ont déjà été déposées auprès de l'OEB.</p> <p>La liste de séquences écrite est produite ci-joint.</p> <p>La liste de séquences ne contient pas d'éléments s'étendant au-delà du contenu de la demande telle qu'elle a été déposée.</p> <p>Le support de données prescrit est joint.</p> <p>L'information figurant sur le support de données est identique à celle que contient la liste de séquences écrite.</p>
<p>10. Benennungsgebühren</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 10.1 Es ist derzeit beabsichtigt, den siebenfachen Betrag einer Benennungsgebühr zu entrichten. Damit gelten die Benennungsgebühren für alle Vertragsstaaten des EPÜ¹ als entrichtet (Art. 2 Nr. 3 GebO), soweit sie in der internationalen Anmeldung bestimmt sind².</p> <p><input type="checkbox"/> 10.2 Abweichend von der Erklärung in Nr. 10.1 ist derzeit beabsichtigt, weniger als sieben Benennungsgebühren für folgende in der internationalen Anmeldung bestimmte Vertragsstaaten des EPÜ² zu entrichten:</p> <p>(1) <input type="text"/> _____</p> <p>(2) <input type="text"/> _____</p> <p>(3) <input type="text"/> _____</p> <p>Soweit unter Nr. 10.2 Vertragsstaaten aufgeführt sind, wird beantragt, für die dort nicht aufgeführten Vertragsstaaten von der Zustellung einer Mitteilung nach Regel 108(3) EPÜ abzuweichen.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 10.3 Wird ein automatischer Abbuchungsauftrag erteilt (Feld 12), so wird das EPA beauftragt, bei Ablauf der Grundfrist nach Regel 107 (1)(d) EPÜ den siebenfachen Betrag einer Benennungsgebühr abzubuchen. Ist eine Erklärung nach Nr. 10.2 abgegeben worden, so sollen die Benennungsgebühren nur für die dort angegebenen Vertragsstaaten abgebucht werden, sofern dem EPA nicht bis zum Ablauf der Grundfrist ein anderslautender Auftrag zugeht.</p>	<p>10. Designation fees</p> <p>10.1 It is currently intended to pay seven times the amount of the designation fee. The designation fees for all the EPC contracting states¹ designated in the international application² are thereby deemed to have been paid (Art. 2 No. 3 RFees).</p> <p>10.2 The declaration in No. 10.1 does not apply. Instead, it is currently intended to pay fewer than seven designation fees for the following EPC contracting states² designated in the international application:</p> <p>(4) <input type="text"/> _____</p> <p>(5) <input type="text"/> _____</p> <p>(6) <input type="text"/> _____</p> <p>If contracting states are indicated under No. 10.2, it is requested that no communication under Rule 108(3) EPC be issued for contracting states not thus indicated.</p> <p>10.3 If an automatic debit order has been issued (Section 12), the EPO is authorised, on expiry of the basic period under Rule 107(1)(d) EPC, to debit seven times the amount of the designation fee. If states are indicated under No. 10.2, the EPO will debit designation fees only for those states, unless instructed otherwise before the basic period expires.</p>	<p>10. Taxes de désignation</p> <p>10.1 Il est actuellement envisagé de payer un montant correspondant à sept fois la taxe de désignation. Les taxes de désignation sont ainsi réputées payées pour tous les Etats contractants de la CBE¹ désignés dans la demande internationale² (art. 2, point 3 du RRT).</p> <p>10.2 Contrairement à ce qui est indiqué au n° 10.1, il est actuellement envisagé de payer moins de sept taxes de désignation pour les Etats contractants de la CBE² suivants désignés dans la demande internationale :</p> <p>(4) <input type="text"/> _____</p> <p>(5) <input type="text"/> _____</p> <p>(6) <input type="text"/> _____</p> <p>Si des Etats contractants sont mentionnés au n° 10.2, prière de ne pas procéder à la signification d'une notification prévue par la règle 108(3) CBE pour les Etats contractants n'y étant pas mentionnés.</p> <p>10.3 Si un ordre de prélèvement automatique est donné (rubrique 12), il est demandé à l'OEB de prélever, à l'expiration du délai normal visé à la règle 107(1)(d) CBE, un montant correspondant à sept fois la taxe de désignation. Si une déclaration a été faite au n° 10.2, les taxes de désignation ne sont à prélever que pour les Etats contractants qui y sont indiqués, sauf instruction contraire reçue par l'OEB avant l'expiration du délai normal.</p>

1 Stand bei Drucklegung: 27 Vertragsstaaten, und zwar: / Status when this form was printed: 27 contracting states, namely / Situation à la date d'impression: 27 Etats contractants, à savoir: AT Österreich / Austria / Autriche, BE Belgien / Belgium / Belgique, BG Bulgarien / Bulgaria / Bulgarie, CH / LI Schweiz und Liechtenstein / Switzerland and Liechtenstein / Suisse et Liechtenstein, CY Zypern / Cyprus / Chypre, CZ Tschechische Republik / Czech Republic / République tchèque, DE Deutschland / Germany / Allemagne, DK Dänemark / Denmark / Danemark, EE Estland / Estonia / Estonie, ES Spanien / Spain / Espagne, FI Finnland / Finland / Finlande, FR Frankreich / France / France, GB Vereinigtes Königreich / United Kingdom / Royaume-Uni, GR Griechenland / Greece / Grèce, HU Ungarn / Hungary / Hongrie, IE Irland / Ireland / Irlande, IT Italien / Italy / Italie, LU Luxemburg / Luxembourg / Luxembourg, MC Monaco / Monaco / Monaco, NL Niederlande / Netherlands / Pays-Bas, PT Portugal / Portugal / Portugal, RO Rumänien / Romania / Roumanie, SE Schweden / Sweden / Suède, SI Slowenien / Slovenia / Slovénie, SK Slowakische Republik / Slovak Republic / République slovaque, TR Türkei / Turkey / Turquie

2 Für folgende Staaten nur möglich, falls in der internationalen Anmeldung am oder nach folgendem Tag bestimmt: Slowakische Republik, Bulgarien, Tschechische Republik und Estland: 1. Juli 2002, Slowenien: 1. Dezember 2002, Ungarn: 1. Januar 2003 und Rumänien: 1. März 2003. / For the following states this is possible only if they are designated in the international application on or after the stated date: Slovak Republic, Bulgaria, Czech Republic and Estonia: 1 July 2002, Slovenia: 1 December 2002, Hungary: 1 January 2003 and Romania: 1 March 2003. / En ce qui concerne les Etats suivants seulement si la désignation a été effectuée dans la demande internationale à la date suivante ou à une date ultérieure: République slovaque, Bulgarie, République tchèque et Estonie: 1^{er} juillet 2002, Slovénie: 1^{er} décembre 2002, Hongrie: 1^{er} janvier 2003 et Roumanie: 1^{er} mars 2003.

<p><input checked="" type="checkbox"/> 11. Erstreckung des europäischen Patents Bei Zahlung der Erstreckungsgebühr(en) gilt diese Anmeldung auch als wirksamer Erstreckungsantrag für die in der internationalen Anmeldung bestimmten »Erstreckungsstaaten«. Es ist beabsichtigt, diese Gebühr(en) für folgende Staaten zu entrichten:</p> <table border="0"> <tr><td><input type="checkbox"/></td><td>SI</td><td>Slowenien ¹⁾</td></tr> <tr><td><input checked="" type="checkbox"/></td><td>LT</td><td>Litauen</td></tr> <tr><td><input checked="" type="checkbox"/></td><td>LV</td><td>Lettland</td></tr> <tr><td><input checked="" type="checkbox"/></td><td>AL</td><td>Albanien</td></tr> <tr><td><input type="checkbox"/></td><td>RO</td><td>Rumänien ¹⁾</td></tr> <tr><td><input checked="" type="checkbox"/></td><td>MK</td><td>Ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien</td></tr> <tr><td><input type="checkbox"/></td><td>YU</td><td></td></tr> </table>	<input type="checkbox"/>	SI	Slowenien ¹⁾	<input checked="" type="checkbox"/>	LT	Litauen	<input checked="" type="checkbox"/>	LV	Lettland	<input checked="" type="checkbox"/>	AL	Albanien	<input type="checkbox"/>	RO	Rumänien ¹⁾	<input checked="" type="checkbox"/>	MK	Ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	<input type="checkbox"/>	YU		<p>11. Extension of the European patent On payment of the extension fee(s) this application is also deemed to be a request for extension to all the "extension states" designated in the international application. It is intended to pay the fee(s) for the following states:</p> <table border="0"> <tr><td></td><td>Slovenia ¹⁾</td></tr> <tr><td></td><td>Lithuania</td></tr> <tr><td></td><td>Latvia</td></tr> <tr><td></td><td>Albania</td></tr> <tr><td></td><td>Romania ¹⁾</td></tr> <tr><td></td><td>Former Yugoslav Republic of Macedonia</td></tr> <tr><td></td><td>Serbia and Montenegro ²⁾</td></tr> </table>		Slovenia ¹⁾		Lithuania		Latvia		Albania		Romania ¹⁾		Former Yugoslav Republic of Macedonia		Serbia and Montenegro ²⁾	<p>11. Extension des effets du brevet européen La taxe (Les taxes) d'extension payée(s), la présente demande est également réputée être une demande d'extension à tous les «Etats autorisant l'extension» désignés dans la demande internationale. Il est envisagé de payer la taxe (les taxes) d'extension pour les Etats suivants:</p> <table border="0"> <tr><td></td><td>Slovénie ¹⁾</td></tr> <tr><td></td><td>Lituanie</td></tr> <tr><td></td><td>Lettonie</td></tr> <tr><td></td><td>Albanie</td></tr> <tr><td></td><td>Roumanie ¹⁾</td></tr> <tr><td></td><td>Ex-République yougoslave de Macédoine</td></tr> </table>		Slovénie ¹⁾		Lituanie		Lettonie		Albanie		Roumanie ¹⁾		Ex-République yougoslave de Macédoine
<input type="checkbox"/>	SI	Slowenien ¹⁾																																															
<input checked="" type="checkbox"/>	LT	Litauen																																															
<input checked="" type="checkbox"/>	LV	Lettland																																															
<input checked="" type="checkbox"/>	AL	Albanien																																															
<input type="checkbox"/>	RO	Rumänien ¹⁾																																															
<input checked="" type="checkbox"/>	MK	Ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien																																															
<input type="checkbox"/>	YU																																																
	Slovenia ¹⁾																																																
	Lithuania																																																
	Latvia																																																
	Albania																																																
	Romania ¹⁾																																																
	Former Yugoslav Republic of Macedonia																																																
	Serbia and Montenegro ²⁾																																																
	Slovénie ¹⁾																																																
	Lituanie																																																
	Lettonie																																																
	Albanie																																																
	Roumanie ¹⁾																																																
	Ex-République yougoslave de Macédoine																																																
<p><small>1) Für Slowenien und Rumänien nur möglich, falls in der internationalen Anmeldung bis 30. November 2002 (Slowenien) oder bis 28. Februar 2003 (Rumänien) bestimmt. / For Slovenia and Romania this is possible only if they are designated in the international application up to 30 November 2002 (Slovenia) or 28 February 2003 (Romania). / En ce qui concerne la Slovénie et la Roumanie, seulement si la désignation a été effectuée dans la demande internationale jusqu'au 30 novembre 2002 (Slovénie) ou jusqu'au 28 février 2003 (Roumanie).</small></p> <p><small>2) Platz für Staaten, mit denen »Erstreckungsabkommen« nach Drucklegung dieses Formblatts in Kraft treten und die in der internationalen Anmeldung bestimmt waren. / Space for States with which "extension agreements" enter into force after this form has been printed and which were designated in the international application. / Prévu pour des Etats à l'égard desquels des »accords d'extension« entreront en vigueur après l'impression du présent formulaire et qui ont été désignés dans la demande internationale.</small></p>																																																	
<p>12. Automatischer Abbuchungsauftrag (Nur möglich für Inhaber von beim EPA geführten laufenden Konten)</p> <p><input type="checkbox"/> Das EPA wird beauftrag, nach Maßgabe der Vorschriften über das automatische Abbuchungsverfahren fällige Gebühren und Auslagen vom untenstehenden laufenden Konto abzubuchen. In Bezug auf die Benennungsgebühren wird auf Feld 10.3 verwiesen. Das EPA wird ferner beauftrag, die Erstreckungsgebühren für jeden in Feld 11 angekreuzten »Erstreckungsstaat« bei Ablauf der Grundfrist zu ihrer Zahlung abzubuchen, sofern ihm nicht bis dahin ein anderslautender Auftrag zugeht.</p> <p>Nummer und Kontoinhaber</p>	<p>12. Automatic debit order (for EPO deposit account holders only)</p> <p>The EPO is hereby authorised, under the Arrangements for the automatic debiting procedure, to debit from the deposit account below any fees and costs falling due. For designation fees, see Section 10.3. The EPO is also authorised, on expiry of the basic period for paying the extension fees, to debit those fees for each of the "extension states" marked with a cross in Section 11, unless instructed otherwise before the said period expires.</p> <p>Number and account holder</p>	<p>12. Ordre de prélèvement automatique (uniquement possible pour les titulaires de comptes courants ouverts auprès de l'OEB)</p> <p>Par la présente, il est demandé à l'OEB de prélever du compte courant ci-dessous les taxes et frais venant à échéance, conformément à la réglementation relative au prélèvement automatique. Pour les taxes de désignation, se reporter à la rubrique 10.3. Il est en outre demandé à l'OEB de prélever, à l'expiration du délai normal prévu pour leur paiement, les taxes d'extension pour chaque «Etat autorisant l'extension» coché à la rubrique 11, sauf instruction contraire reçue avant l'expiration de ce délai.</p> <p>Numéro et titulaire du compte</p>																																															
<p><input checked="" type="checkbox"/> 13. Eventuelle Rückzahlungen auf das beim EPA geführte laufende Konto</p> <p>Nummer und Kontoinhaber</p>	<p>13. Any reimbursement to EPO deposit account</p> <p>Number and account holder</p> <p>2800.0321 VOSSIUS & PARTNER</p>	<p>13. Remboursements éventuels à effectuer sur le compte courant ouvert auprès de l'OEB</p> <p>Numéro et titulaire du compte</p>																																															
<p>14. Unterschrift(en) des (der) Anmelders(s) oder Vertreters</p> <p>Ort / Datum</p> <p>Für Angestellte (Art. 133(3) EPÜ) mit allgemeiner Vollmacht:</p> <p>No.</p> <p><small>Name(n) des (der) Unterzeichneten bitte in Druckschrift wiederholen. Bei juristischen Personen bitte auch die Stellung des (der) Unterzeichneten innerhalb der Gesellschaft in Druckschrift angeben.</small></p>	<p>14. Signature(s) of applicant(s) or representative</p> <p></p> <p>Dr. Paul Tauchner European Patent Attorney</p> <p>Place / Date Munich, April 19, 2005</p> <p>For employees (Art. 133(3) EPC) having a general authorisation:</p> <p>No.</p> <p><small>Please print name(s) under signature(s). In the case of legal persons, the position of the signatory within the company should also be printed.</small></p>	<p>14. Signature(s) du (des) demandeur(s) ou du mandataire</p> <p>Lieu / Date</p> <p>Pour les employés (art. 133(3) CBE) disposant d'un pouvoir général:</p> <p>N°</p> <p><small>Le ou les noms des signataires doivent être indiqués en caractères d'imprimerie. S'il s'agit d'une personne morale, la position occupée au sein de celle-ci par le ou les signataires doit également être indiquée en caractères d'imprimerie.</small></p>																																															

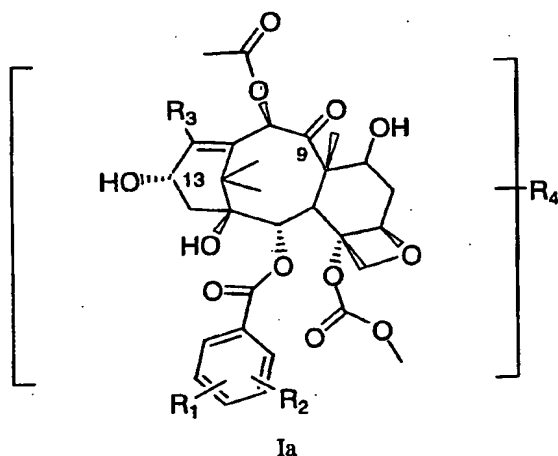
CLAIMS

19. April 2005

5 ~~What is claimed is:~~

1. A metabolite of 3'-*tert*-butyl-3'-*N-tert*-butyloxycarbonyl-4-deacetyl-3'-dephenyl-3'-*N*-debenzoyl-4-*O*-methoxycarbonyl-paclitaxel of formula Ia or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, hydrate or prodrug thereof

10

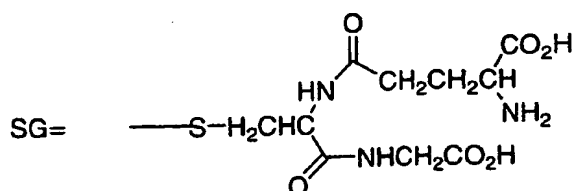


wherein the substituents are as defined in the following table

<u>Metabolite Code</u>	<u>R1</u>	<u>R2</u>	<u>R3</u>	<u>R4</u>	<u>C9</u>
M1	SG	H	CH ₃	OH	C=O
M2	SG	OH	CH ₃	H	C=O
M4 & M5	SG	H	CH ₃	H	C=O
M6	OCH ₃	OH	CH ₃	OH	C=O
M7	OH	OCH ₃	CH ₃	OH	C=O
M8	OH	H	CH ₃	OH	C=O
M8A	H	H	CH ₃	(OH) ₂	C=O
M9	H	H	CH ₃	H	(CH)OH

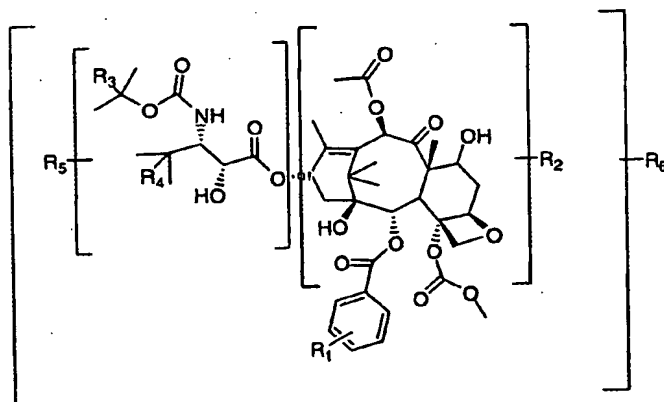
M10	H	H	CH ₃	OH	C=O
M11	H	H	COOH	H	C=O
M12	H	H	CH ₃	OH	C=O
M13	H	H	CH ₃	H	C=O

and



5

2. A metabolite of 3'-*tert*-butyl-3'-*N-tert*-butyloxycarbonyl-4-deacetyl-3'-dephenyl-3'-*N*-debenzoyl-4-*O*-methoxycarbonyl-paclitaxel of formula Ib or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or prodrug thereof



10

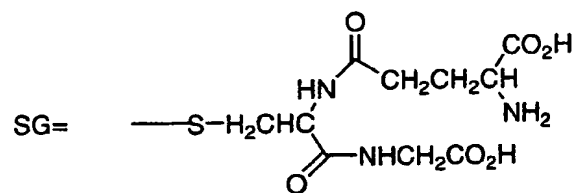
Ib

wherein the substituents are as defined in the following table

<u>Metabolite Code</u>	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>	<u>R₄</u>	<u>R₅</u>	<u>R₆</u>
M14	H	H	CH ₃	CH ₃	H	2O
M15	SG	H	CH ₃	CH ₃	H	H
M16	H	H	CH ₃	CH ₃	H	2O

M17	H	H	CH ₃	CH ₃	OH	H
M18	H	OH	CH ₃	CH ₃	OH	H
M19	H	H	CH ₃	CH ₃	OH	H
M20	H	H				H
M21	H	H				H
M22	H	H	CH ₃	COOH	H	H
M23	H	H	CH ₃	CH ₃	OH	H
M24	H	H	COOH	CH ₃	H	H

and

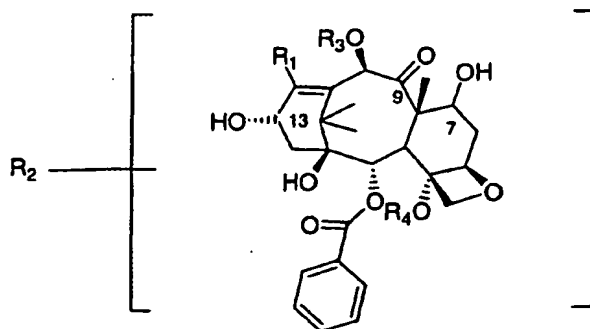


wherein the side chains on M20 and M21 are as shown below:

5

M20	
M21	

3. A metabolite of 3'-*tert*-butyl-3'-*N-tert*-butyloxycarbonyl-4-deacetyl-3'-
dephenyl-3'-*N*-debenzoyl-4-*O*-methoxycarbonyl-paclitaxel of formula Ic or a
10 pharmaceutically acceptable salt, solvate or prodrug thereof

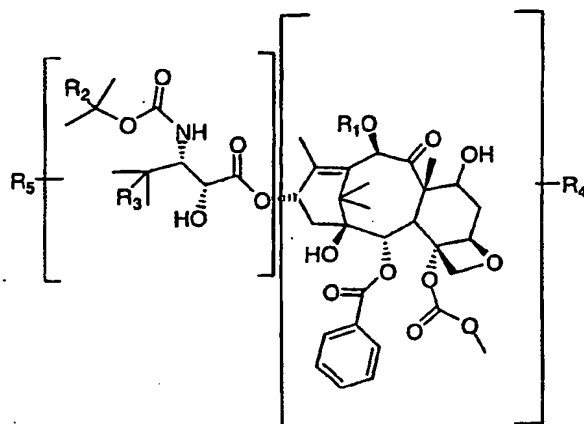


1c

5 wherein the substituents are as defined in the following table:

<u>Metabolite Code</u>	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>	<u>R₄</u>	<u>C₉</u>	<u>C₁₃</u>
M9	CH ₃	H	CO(CH ₃)	CO(OCH ₃)	(CH)OH	(CH)OH
M10	CH ₃	OH	CO(CH ₃)	CO(OCH ₃)	C=O	(CH)OH
M10A	CH ₃	H	H	CO(OCH ₃)	C=O	(CH)OH
M11	COOH	H	CO(CH ₃)	CO(OCH ₃)	C=O	(CH)OH
M10B	CH ₃	OH	CO(CH ₃)	CO(OCH ₃)	C=O	(CH)OH
M10C	CH ₃	H	CO(CH ₂ OH)	CO(OCH ₃)	C=O	(CH)OH
M12	CH ₃	OH	CO(CH ₃)	CO(OCH ₃)	C=O	(CH)OH
M13	CH ₃	H	CO(CH ₃)	CO(OCH ₃)	C=O	(CH)OH
M13A	CH ₃	H	H	CO(OCH ₃)	C=O	C=O
M13B	CH ₃	OH	CO(CH ₃)	H	C=O	(CH)OH
M13C	CH ₃	H	CO(CH ₃)	CO(OCH ₃)	C=O	(CH)OH
M13D	CH ₃	H	CO(CH ₃)	CO(OCH ₃)	C=O	C=O

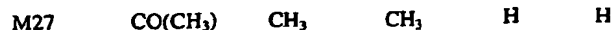
4. A metabolite of 3'-*tert*-butyl-3'-*N-tert*-butoxycarbonyl-4-deacetyl-3'-dephenyl-3'-*N*-debenzoyl-4-O-methoxycarbonyl-paclitaxel of formula 1d or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or prodrug thereof



1d

wherein the substituents are as defined in the following table:

<u>Metabolite Code</u>	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>	<u>R₄</u>	<u>R₅</u>
M15B	CO(CH ₃)	CH ₂ OH or COOH	COOH or CH ₂ OH	H	H
M17	CO(CH ₃)	CH ₃	CH ₃	H	OH
M18B	H	CH ₃	COOH	H	H
M19	CO(CH ₃)	CH ₃	CH ₃	H	OH
M19A	H	COOH	CH ₃	H	H
M22	CO(CH ₃)	CH ₃	COOH	H	H
M23	CO(CH ₃)	CH ₃	CH ₃	H	OH
M24	CO(CH ₃)	COOH or CH ₃	CH ₃ or COOH	H	H
M23A	CO(CH ₃)	CH ₃	CH ₃	OH or H	H or OH
M23B	CO(CH ₃)	CH ₃	CH ₃	OH	H
M23C	CO(CH ₃)	CH ₃	CH ₃	OH or H	H or OH
M26	H	CH ₃	CH ₃	H	H
M23D	CO(CH ₃)	CH ₃	CH ₃	OH	H



5. A pharmaceutical composition comprising a metabolite according to ~~Claim 1~~ <->
or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or prodrug thereof, and a
pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent.
- 5 <any one of claims 1 to 4>
- ~~6. A pharmaceutical composition comprising a metabolite according to Claim 2
or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or prodrug thereof, and a
pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent.~~
- 10 7. A pharmaceutical composition comprising a metabolite according to Claim 3
or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or prodrug thereof, and a
pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent.
8. A pharmaceutical composition comprising a metabolite according to Claim 4
15 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or prodrug thereof, and a
~~pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent.~~
- 6 Use [-]
8. ~~A method for inhibiting tumor growth in a mammalian host, which comprises
administering to said mammal a tumor-growth inhibiting amount of a compound as~~
20 defined in ~~Claim 1~~ any one of claims 1 to 4 for the manufacture
of a medicament]
- ~~10. A method for inhibiting tumor growth in a mammalian host which comprises
administering to said mammal a tumor-growth inhibiting amount of a compound as
defined in Claim 2.~~
- 25 11. A method for inhibiting tumor growth in a mammalian host which comprises
administering to said mammal a tumor-growth inhibiting amount of a compound as
defined in Claim 3.

~~12. A method for inhibiting tumor growth in a mammalian host which comprises administering to said mammal a tumor growth inhibiting amount of a compound as defined in Claim 4.~~

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

REC'D 09 MAY 2005

WIPO

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference LD320 PCT	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/US03/34083	International filing date (day/month/year) 24 October 2003 (24.10.2003)	Priority date (day/month/year) 25 October 2002 (25.10.2002)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC IPC(7): A61K 31/337 ; C07D 305/14 and US Cl.: 514/449; 549/510, 511		
Applicant BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY		
<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>3</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of <u> </u> sheets.</p>		
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input type="checkbox"/> Non-establishment of report with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p>		
Date of submission of the demand 07 May 2004 (07.05.2004)	Date of completion of this report 26 April 2005 (26.04.2005)	
Name and mailing address of the IPEA/US Mail Stop PCT, Attn: IPEA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703) 305-3230	Authorized officer Ba K. Trinh Telephone No. (571)272-0600	

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet)(July 1998)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/US03/34083

I. Basis of the report**1. With regard to the elements of the international application:***

- ☒ the international application as originally filed.
- ☒ the description:
pages 1-83 as originally filed
pages NONE filed with the demand
pages NONE filed with the letter of _____.
- ☒ the claims:
pages 84-90 as originally filed
pages NONE as amended (together with any statement) under Article 19
pages NONE filed with the demand
pages NONE filed with the letter of _____.
- ☒ the drawings:
pages 1-21 as originally filed
pages NONE filed with the demand
pages NONE filed with the letter of _____.
- ☐ the sequence listing part of the description:
pages NONE as originally filed
pages NONE filed with the demand
pages NONE filed with the letter of _____.

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in printed form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages NONE
- ☐ the claims, Nos. NONE
- ☐ the drawings, sheets/~~fig~~ NONE

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/US03/34083

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. STATEMENT

Novelty (N)	Claims 1-12	YES
	Claims NONE	NO
Inventive Step (IS)	Claims NONE	YES
	Claims 1-12	NO
Industrial Applicability (IA)	Claims 1-12	YES
	Claims NONE	NO

2. CITATIONS AND EXPLANATIONS

Claims 1-12 lack an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over Poss et al (US 5,973,160). Poss et al teaches compound (IX) in column 14 and compound (IV) in column 20 which are useful anticancer agents. The prior art compounds are drugs existing outside the human body. It is known in the art that a metabolite of a drug will be formed inside human body when the drug is taken into the same. Thus, the claimed metabolites would be deemed obvious over the compounds of Poss et al since they are the metabolites of the prior art compounds.

Claims 1-12 lack an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over Kant (US 6,248,908). Kant teaches compound (I) in column 1 and compound 21 in column 8 which are useful anticancer agents. The prior art compounds are drugs existing outside the human body. It is known in the art that a metabolite of a drug will be formed inside human body when the drug is taken into the same. Thus, the claimed metabolites would be deemed obvious over the compounds of Kant since they are the metabolites of the prior art compounds.

----- NEW CITATIONS -----